

Érvényesség: ~~Érvénytelen díjfizetés hiánya miatt~~

5 - (3)

E5279

Bejelentés ügyszám: P8202797  
Közzétételi szám: 31706  
Lajstromszám: 19147  
NSZO: C07D-249/14; A61K-031/41

Bejelentés napja: 19820901  
Közzététel napja: 19840528  
Megadás meghirdetés: 19870227

(3)

Magyar cím:

Eljárás új, acil zett 1,2,4-triazol-származékok előállítására

Angol cím:

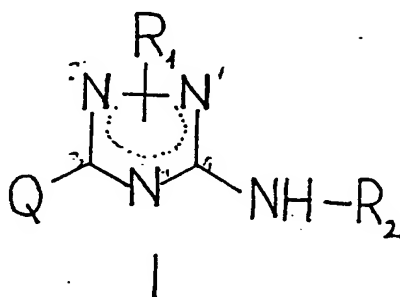
PROCESS FOR PRODUCING NEW ACYLIZED 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES

Bejelentő:

Gyógyszerkutató Intézet, Budapest, HU

Feltaláló:

dr. Horváth István, Budapest, HU  
dr. Láng Tibor, Budapest, HU  
dr. Pongó László, Budapest, HU  
dr. Reiter József, Budapest, HU  
dr. Somorai Tamás, Budapest, HU  
dr. Szilágyi Géza, Budapest, HU  
dr. Toldy Lajos, Budapest, HU



Kivonat:

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új, a vírusok szaporodását gátló, acilezett 1,2,4-triazol-származékok és gyógyászati lag alkalmazható sóik előállítására, mely képletben

R1 és R2 egyike hidrogénatom, másika -COR3 általános képletű csoport, ahol R3 jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsoporttal, egy rövidszénláncú alkil-, alkil-tio- vagy alkanoiloxi-csoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluorometilcsoporttal vagy egy ortohelyzetű -COR5 általános képletű csoporttal - melyben R5 jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport - helyettesített fenil-csoport, mimellett ha R1 -COR3 általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű,

Q jelentése -SR4 csoport, ahol

R4 jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy

amennyiben R2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport, R1 jelentése csak 1-(4-metoxi-benzoil)-csoporttól eltérő lehet, továbbá

amennyiben R2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, R1 jelentése csak hidroxil- vagy olyan -COR5 általános képletű csoporttal helyettesített benzoilcsoporttól eltérő lehet, melyben R5 jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá ha R1 jelentése hidrogénatom, R2 csak alkanoiloxibenzoil-csoporttól eltérő lehet.

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATALSZABADALMI  
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11)

(13)

191 475B

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) Int. Cl.<sub>4</sub>:  
C 07 D 249/14;  
A 61 K 31/41

(21) (2797/82)

(22) A bejelentés napja: 82. 09. 01.

Módosítási elsőbbsége: 85. 01. 21.

(41) (42) Közzététel napja: 84. 05. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 12. 20.

Feltaláló(k): (72)

dr. Horváth István, orvos, 30 %, dr. Láng Tibor, vegyészmérnök, 10 %, dr. Pongó László, vegyészmérnök, 11 %, dr. Reiter József, vegyész, 19 %, dr. Somorai Tamás, 10 %, dr. Szilágyi Géza, 10 %, dr. Toldy Lajos, 10 %, vegyészek, Budapest

Szabadalmas: (73)

Gyógyszerkutató Intézet, Közös Vállalat, Budapest

(54)

ELJÁRÁS ÚJ, ACILEZETT 1,2,4-TRIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

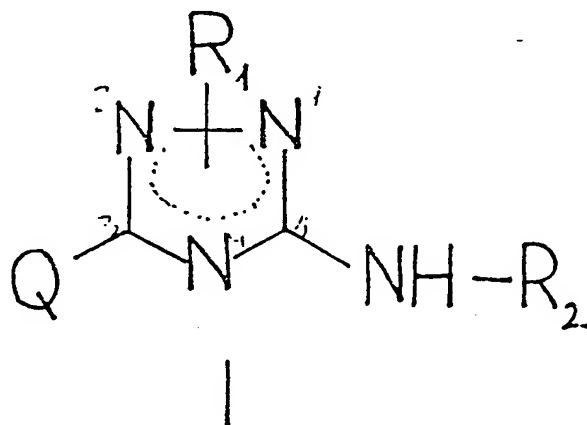
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új, a vírusok szaporodását gátló, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászati lag alkalmazható sóik előállítására, mely képletben

$R_1$  és  $R_2$  egyike hidrogénatom, másika —COR<sub>3</sub> általános képletű csoport, ahol  $R_3$  jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsopotttal, egy rövidszénláncú alkil-, alkiltio- vagy alkanoiloxi-csoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluormetilcsoporttal vagy egy orto helyzetű —COR<sub>3</sub> általános képletű csoporttal — melyben  $R_3$  jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport — helyettesített fenil-csoport, mimellett ha  $R_1$  —COR<sub>3</sub> általános képletű csoport, akkor az 1- helyzetű,

Q jelentése —SR<sub>4</sub> csoport, ahol

$R_4$  jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben  $R_2$  jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport,  $R_1$  jelentése csak 1 - (4 - metoxi - benzoil) - csoporttól eltérő lehet, továbbá



amennyiben  $R_2$  jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti,  $R_1$  jelentése csak hidroxil- vagy olyan —COR<sub>3</sub> általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoporttól eltérő lehet, melyben  $R_3$  jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá ha  $R_1$  jelentése hidrogénatom,  $R_2$  csak alkanoiloxibenzoil-csoporttól eltérő lehet.

A találmány az I általános képletű acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására vonatkozik, mely képletben

$R_1$  és  $R_2$  egyike hidrogénatom, másika  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, ahol  $R_3$  jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsoporthal, egy rövidszénláncú alkil-, alkiltio- vagy alkanoiloxi-csoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluormetil-csoporttal vagy egy orthohelyzetű  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoporttal, melyben  $R_3$  jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport, helyettesített fenil-csoport, mimellett ha  $R_1 - \text{COR}_3$  általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű,

$Q$  jelentése  $-\text{SR}_4$  csoport, ahol

$R_4$  jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy amennyiben  $R_2$  jelentése hidrogénatom és  $Q$  jelentése metiltio-csoport,  $R_1$  jelentése csak 1 - (4 - metoxi - benzoil) - csoporttól eltérő lehet, továbbá amennyiben  $R_2$  jelentése hidrogénatom és  $Q$  jelentése a fenti,  $R_1$  jelentése csak hidroxil- vagy olyan  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoporttól eltérő lehet, melyben  $R_3$  jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá ha  $R_1$  jelentése hidrogénatom,  $R_2$  csak alkanoil-oxibenzoil-csoporttól eltérő lehet.

A találmány feleleli az I általános képletű vegyületek összes lehetsége tautomer formáját, valamint ezek keverékét is.

Az I általános képletnek megfelelő vegyületek közül az irodalom az igényelt oltalmi kör alá nem tartozó azon vegyületet ismerteti, ahol  $R_1$  jelentése 1-(4 - metoxi-benzoil)-csoport,  $R_2$  jelentése hidrogénatom és  $Q$  jelentése metiltiocsoport (113 362 sz. NDK-beli szabadalmi leírás), hatástani vizsgálatról azonban nem számolnak be.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az I általános képletű új, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatiilag alkalmazható sóik előállítására - ahol  $R_1$ ,  $R_2$  és  $Q$  jelentése a fenti - amely abban áll, hogy

a) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén - ahol  $R_1$  jelentése  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, melyben  $R_3$  jelentése a fenti,  $R_2$  jelentése hidrogénatom és  $Q$  jelentése a fenti - valamely II általános képletű vegyületet - ahol  $Q$  jelentése a fenti - közömbös oldószerrel készített oldatában egy szerves savmegkötőszer jelenlétében vagy magában a szerves savmegkötőszer oldatában szobahőfok alatti hőmérsékleten valamely III általános vegyülettel - ahol  $R_3$  jelentése a fenti és  $X$  jelentése halogénatom - reagáltatunk, majd kívánt esetben azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából - ahol  $R_1$  jelentése hidrogénatom,  $R_2$  jelentése  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, melyben  $R_3$  hidroxil - fenil - csoportot jelent vagy jelentése a fenti - kivéve az alkanoiloxi-fenil csoportot - és  $Q$  jelentése a fenti - valamely előző módon előállított I általános képletű vegyületet ömlesztéssel vagy közömbös oldószerben való melegítés-

sel termikusan rendezünk, miközben az  $R_3$  alkanoil-oxifenil - csoport hidroxifenil - csoporttá alakul vagy

b) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén - ahol  $R_1$  jelentése hidrogénatom,  $Q$  jelentése a fenti és  $R_2$  jelentése egy orthohelyzetű  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoport, melyben  $R_3$  jelentése a fenti - valamely IV általános képletű vegyület - ahol  $Q$  jelentése a fenti - imidgyűrűjét 0 és 40 °C közötti hőmérsékleten egy  $R_3$  csoportot tartalmazó bázikus reagens jelenlétében felnyitjuk, és kívánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott termékből gyógyászatiilag alkalmazható savval savaddíciós sóit képzünk.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek kiindulási anyagait képező II általános képletű vegyületek, ahol  $Q$  jelentése a fenti, az irodalomból többnyire ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók [lásd pl. Chem. Ber. 54, 2089 (1921); Arch. Pharm. 308, 189 (1925); J. Chem. Soc. 1961, 5137].

A III általános képletű vegyületek ismert savkloridok. A IV általános képletű vegyületek az ismert II általános képletű vegyületekből - ahol  $Q$  jelentése a fenti - ftálsavanhidriddel, egyszerű összeömlésztéssel szintetizálhatók.

A találmány szerinti a) eljárás-változat egy előnyös foganatosítási módja szerint 1 mól II általános képletű vegyület - ahol  $Q$  jelentése a fenti - valamely szerves aprotikus oldószerrel készített oldatához 1 - 1,8 mól szerves bázis, előnyösen piridin, trietilamin vagy  $\gamma$ -pikolin jelenlétében - 50 °C és + 20 °C, előnyösen - 30 °C és + 5 °C közötti hőmérsékleten 1 - 1,8 mól, előnyösen 1 - 1,2 mól III általános képletű vegyületet - ahol  $R_3$  jelentése a fenti,  $X$  jelentése halogénatom - adagolunk, majd a reakció lejátszódása után a keletkező I általános képletű vegyületet - ahol  $R_1$  jelentése  $-\text{COR}_3$  csoport, ahol  $R_3$  jelentése a fenti,  $R_2$  jelentése hidrogénatom és  $Q$  jelentése a fenti - önmagában ismert módon kinyerjük.

A találmány szerinti a) eljárás-változat egy másik előnyös kivitelezési módja szerint a reakciónál oldószerként magát a szerves bázist, előnyösen piridint alkalmazzuk, melyből a kiindulási II általános képletű vegyületre 1 - 15, előnyösen 5 - 10 súlyrészt használunk.

A találmány szerinti a) eljárás-változat további előnyös foganatosítási módja szerint valamely, a fenti módon előállított, olyan I általános képletű vegyületet, ahol  $R_1$  és  $Q$  jelentése a fenti és  $R_2$  jelentése hidrogénatom, az olvadáspontja és 250 °C között, előnyösen 10 - 20 °C-kal az olvadáspontja fölött 10 - 300 percen át, előnyösen 10 - 60 percen át, ömlesztünk vagy valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, előnyösen etanolban, propanolban, butanolban, dimetilformamidban, klórbenzolban vagy diklóretánban, 30 - 300 percig, előnyösen 30 - 90 percig, forralunk, majd a kapott I általános képletű vegyületet - ahol  $R_1$  jelentése hidrogénatom,  $R_2$  és  $Q$  jelentése a fenti - önmagában ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti b) eljárás-változat egy előnyös foganatosítási módja szerint valamely IV általános képletű vegyületet - ahol  $Q$  jelentése a fenti - egy alkálifém-hidroxid, előnyösen nátrium- vagy kálium-

hidroxid I – 50 %-os oldatához a ..., majd oldódás után a termékként keletkező I általános képletű vegyületet, ahol R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti, és R<sub>2</sub> jelentése 2 - karboxi - benzoil - csoport – savanyítás után önmagában ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti b) eljárásváltozat egy másik előnyös fogatosítási módja szerint, valamely IV általános képletű vegyülethez – ahol Q jelentése a fenti – valamely rövidszénláncú alkohol alkálifém-sóját (célszerűen nátriummetilátot vagy nátriumetilátot) adjuk, 0–40 °C-on, előnyösen 5–20 °C-on, majd oldódás után a termékként keletkező I általános képletű vegyületet – ahol R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti és R<sub>2</sub> jelentése 2 - karbalkoxi - benzoil-csoport – semlegesítés után önmagában ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti b) eljárásváltozat egy további előnyös fogatosítási módja szerint, valamely IV általános képletű vegyülethez – ahol Q jelentése a fenti – valamely rövid-szénláncú alkil-amin, előnyösen metilamin vagy ammónia alkoholos vagy vizes oldatát adjuk 10–30 °C-on, majd a termékként keletkező I általános képletű vegyületet – ahol R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti és R<sub>2</sub> jelentése 2-helyettesített vagy helyettesítetlen karbamoil - benzoil - csoport – önmagában ismert módon izoláljuk.

Az a) vagy b) eljárással kapott I általános képletű vegyületből kívánt esetben éterben vagy rövidszénláncú alkoholban gyógyászati felhasználható szerves vagy szervetlen savval savaddíciós sót képezhetünk, mely hűtésre kiválik az oldatból.

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított új I általános képletű vegyületek értékes gyógyászati, nevezetesen víruszaporodást gátló (antivirális) hatékonysággal rendelkeznek, ugyanakkor toxicitásuk csekély. Például a 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol patkányon per os mért LD<sub>50</sub> értéke 3200 mg/kg. A találmány szerinti vegyületek antivirális hatékonyságát az alábbi vegyületek példáján szemléltetjük:

- 3 - metiltio - 5 - (2 - bróm - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (32. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - nitro - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (40. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (42. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - klór - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (46. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - metiltio - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (47. példa)
- 3 - etiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (48. példa)

A vegyületek víruszaporodást gátló (antivirális) hatásának vizsgálata két lépésben történt. Először felvettük a vegyületek sejtoxicitásának dózis-hatás-görbét, majd a 0 %-os toxikus mennyiséget tartalmazó sejtenyészetekben meghatároztuk a víruszaporodás-gátlás mértékét.

1. A vegyületek sejtoxicitását HeLa és RK-13 sejt-kultúrában határoztuk meg a sejtekben lévő fehérje

mennyiségi ... alapján [Horváth, S.: Cytotoxicity of drugs and diverse chemical agents to cell cultures, Toxicology, 16, 59 (1980)]. A dózis-hatás-görbe adataiból meghatároztuk a vegyületek 50 %-os cytotoxikus koncentrációját (CT<sub>50</sub>), azt a koncentrációt, melyben a sejtek szaporodását 50 %-ban gátolják.

Ugyancsak meghatározható a dózis-hatás-görbe adataiból az a legmagasabb koncentráció, amelyben a vegyületek – a kontroll kultúrákhoz viszonyítva – egyáltalán nem gátolják a sejtek szaporodását (0 %-os cytotoxikus koncentráció, CT<sub>0</sub>). Az egyszerűség kedvéért a táblázatban ezen értékek logaritmusát adjuk meg (például log CT<sub>0</sub> = 1 10 µg/ml koncentrációt jelent). Az I. táblázatban – két sejt-kultúrán mérve – megadjuk a fenti vegyületek cytotoxicitását.

I. táblázat

Példa szám	Cytotoxicitás (log µ/ml)			
	HeLa		RK-13	
	CT <sub>50</sub>	CT <sub>0</sub>	CT <sub>50</sub>	CT <sub>0</sub>
32	2,1	1,6	1,9	1,4
40	1,6	1,0	1,8	1,2
42	2,0	1,6	1,9	1,1
46	1,7	0,9	1,9	1,2
47	1,9	1,3	1,7	1,2
48	1,7	0,9		

2. Víruszaporodás-gátlás vizsgálata: Egy vegyület akkor tekinthető antivirális hatékonyságúnak, ha már a 0 %-os cytotoxikus koncentrációban (CT<sub>0</sub>) képes jelentős mértékben gátolni a vírusok szaporodását. A víruszaporodás-gátlás mértékét a vírus titerének (TCID<sub>50</sub>) a kontrollhoz viszonyított csökkenésével fejezzük ki. Ha a csökkenés több nagyságrendbeli akkor a TCID<sub>50</sub> értékek hányadosa néhány logaritmus egységnek adódik.

A víruszaporodás-gátlási vizsgálatoknál a következő vírustörzseket használtuk: Herpes simplex-vírus 1-es típus, adeno-vírus 5-ös típus, rubeola-vírus (Judit törzs) és influenza-vírus AO (PR8). A herpesvírus mennyiségi mérésre a HeLa, az adenovírus esetében a Hep-2, a rubeolavírus-munkáknál az RK-13 sejtenyészeteket használtuk. Az influenzavírus fertőzőképességének mérésére a korioallantoiszhártyadarabkákat tartalmazó forgódobos módszert alkalmaztuk [Horváth S.: A new and sensitive method of the rolling drum type for influenzavírus titration. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 1, 481 (1954)].

A vírusok mennyiségi mérésénél a 10-szeres hígítás sorban készített vírushígításokból 4-4 paralell sejtenyészetet fertőztünk. A sejtenyészetek tápfolyadék a vizsgált anyagok CT<sub>0</sub> koncentrációit tartalmazta. A megfőlt inkubációs idő után a vírusok sejtekre kifejtett pusztító (az influenzavírus esetében a hemagglutináció) hatása alapján Reed – Muench szerint [L. Reed, H. Muench: Amer. J. Hyg. 27, 493 (1938) számoltuk a vírusok fertőző titerét (TCID<sub>50</sub>). A kontroll és a vizsgálati anyagot tartalmazó csoport TCID<sub>50</sub> titeri logaritmusának különbségével fejeztük ki a víruszaporodás-gátlás mértékét.

A II. táblázatból látható, hogy a megadott vegyületek igen jelentősen gátolják a rubeolavírus szaporodását, mivel a kontroll és a vizsgált vegyületet tartalmazó sejtenyészetek log TCID<sub>50</sub> értékei közti különbség a 40. példa kivételével 5–7 logaritmusnak adódott. Az irodalomban ismert egyéb, vírusokkal szembeni hatóanyagoknál ez az érték csupán 3–4 logaritmusegység (kizárólag rubeolavírussal szembeni hatóanyag nem ismeretes).

II. táblázat

Rubeolavírus szaporodásának gátlása CT<sub>0</sub> koncentrációban

Példa szám	Log TCID <sub>50</sub>
32	≥ 6,8
40	3,0
42	≥ 6,8
46	≥ 5,3
47	≥ 5,3
48	≥ 6,0

A találmány szerinti eljárást – az oltalmi kör korlátozása nélkül – az alábbi példákkal részletesen ismertettjük:

1. példa

*1-(4-Klór-benzoil)-3-metiltio-5-amino-1H-1,2,4-triazol*

7,8 g 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol 200 ml dioxánnal készített oldatához 4,7 g piridint adunk, majd az elegyhez – 5 °C-on 10,8 g 4 - klór - benzoilkloridot csepegtetünk. Ezt követően a reakcióelegyet előbb 1 órán át – 5 °C-on, majd további 1 órán át szobahőfokon keverjük, vízhűtés mellett 100 ml vizet adunk hozzá és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist vízzel mosva, szárítva, majd szárazra párolva 13,46 g (83,5 %) 1 - (4 - klór - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazolt kapunk, melynek olvadáspontja 175–177 °C (alkoholos forralás után).

A fenti példában ismertetett eljárással előállított további 1 általános képletű vegyületeket a III. számú táblázat tartalmazza.

III. táblázat

5	A példa sor-száma	1-(X-benzoil)-3-(Y-tio)-5-amino-1H-1,2,4-triazol		Olvadás-pont °C
		X	Y	
10	2.	2-klór	metil	164–166
	3.	H	metil	150–152
	4.	2-acetoxi	metil	138–140
15	5.	2-karbo-metoxi	metil	207–210
	6.	3,4-di-metoxi	metil	175–176
	7.	3,4,5-tri-metoxi	metil	154–156
20	8.	H	benzil	135–137
	9.	3-klór	metil	157–158
	10.	2-fluor	metil	157–159
25	11.	2-jód	metil	160–161
	12.	4-jód	metil	187–189
	13.	3-trifluor-metil	metil	157–158
30	14.	2,6-diklór	metil	201–203
	15.	2,4-diklór	metil	181–182
	16.	2,5-diklór	metil	175–177
35	17.	2-metoxi	metil	145–148
	18.	2-nitro	metil	226–229
	19.	4-nitro	metil	220–221
40	20.	2-klór	butil	111–112
	21.	2-klór	4-nitro-benzil	168–170
	22.	2-azido	metil	156–158
45	23.	4-azido	metil	183–185
	24.	2-klór	benzil	147–149
	25.	2-metiltio	metil	175–178

26. példa

*3-Metiltio-5-(2-klór-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol*

A. módszer.

2,7 g, a 2. példa szerint előállított 1 - (2 - klór - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazolt oldószer nélkül 220–230 °C hőmérsékletű olajfürdőn 30 percen keresztül melegítünk. Lehűlés után a dermedéket dioxánból kristályosítva 1,9 g (70 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - klór - benzoil - amino) - 1,2,4 - triazolhoz jutunk, melynek olvadáspontja 214–216 °C.

B. módszer.

1 g, a 2. példa szerint előállított 1 - (2 - klór - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol 10 ml klórbenzollal készült oldatát 1 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd a maradékot dioxánból átkristályosítjuk. Hozam: 0,67 g (67 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - klór - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol, op.: 214–216 °C.

A 26. példa A. módszere szerinti eljárással előállított további 1 általános képletű vegyületeket a IV. táblázat tartalmazza.

65

## IV. táblázat

A példa sor- száma	Y	3-(Y-tio)-5-(X-benzoil- amino)-1H-1,2,4-triazol	X	Olvasás pont °C
27.	metil		4-klór	264–266
28.	metil		H	229–231
29.	metil		3,4-di- metoxi	219–221
30.	metil		3-klór	229–230
31.	metil		2-fluor	207–209
32.	metil		2-bróm	204–206
33.	metil		3-tri- fluormetil	230–231
34.	metil		4-jód	290–293
35.	metil		2-jód	201–204
36.	metil		2,4-diklór	227–229
37.	metil		2,5-diklór	252–254
38.	metil		2,6-diklór	269–271
39.	metil		2-metoxi	206–208
40.	metil		2-nitro	259–262
41.	metil		4-nitro	283–285
42.	metil		2-metil	208–210
43.	butil		2-klór	148–150
44.	4-nitro- benzil		2-klór	266–269
45.	benzil		2-klór	196–197
46.	metil		2-klór	214–216
47.	metil		2-metiltio	248–250
48.	etil		2-metil	156–158

## 49. példa

*3-Metiltio-5-(2-hidroxi-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol*

0,5 g, a 4. példa szerint előállított, 1 - (2 - acetoxi - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazolt oldószer nélkül 220–230 °C hőmérsékletű olajfürdőn 30 percen keresztül melegítünk. Lehűlés után a dermedéket alkohollal fölforralva 0,15 g (35 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - hidroxi - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazolhoz jutunk, melynek olvadáspontja 306–309 °C.

## 50. példa

*3-Metiltio-5-(2-karboxi-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol*

a) lépés: 3 - Metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazol:

2,6 g 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol és 3,1 g ftálsavanhidrid keverékét 180–200 °C hőmérsékletű olajfürdőn 1 órán át ömlesztjük. A kapott terméket 5 ml dimetilformamidból átkristályosítva 4,3 g (80,1 %) 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolhoz jutunk, melynek olvadáspontja 264–266 °C.

b) lépés: 3 - Metiltio - 5 - (2 - karboxi - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol:

5

0,6 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolhoz 30 ml 1 %-os nátriumhidroxid-oldat adunk, és a reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A kapott oldatot hűtés közben pH = 3–5-re savanyítjuk, a kivált terméket leszűrjük és vízzel mossuk. Ily módon 0,52 g (74,8 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - karboxi - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazolt kapunk, op.: 195–197 °C.

10

## 51. példa

*3-Metiltio-5-(2-metoxikarbonil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol*

15

30 ml nátriummetilát-oldathoz (0,23 g fémnátriumból készítve) 1,3 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolt adunk be keverés közben 30 perc alatt majd a reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. 1 N sósavval történő semlegesítés után a metanolt vákuumban eltávolítjuk, a nátriumklorid kiszűrjük miután a maradékot 5 ml dioxánnal eldolgoltuk. A dioxános oldatból 0,8 g (53 %) 3 - metiltio - 5 - [(2 - metoxikarbonil - benzoil) - amino] - 1H - 1,2,4 - triazolt nyerünk, op.: 160 °C.

20

## 52. példa

30

*3-Metiltio-5-[(2-karbamoil-benzoil)-amino]-1H-1,2,4-triazol*

35

1,3 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolt 10 perc alatt keverés közben 30 ml 10 %-os alkoholos ammónia-oldathoz adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, a csapadékot szűrjük, alkohollal mossuk és szárítjuk. Hozam: 0,75 g (54 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - karbamoil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol, op.: 165–169 °C.

40

## 53. példa

*3-Metiltio-5-(2-metilkarbamoil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol*

45

1,3 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazol, 26 ml alkohol és 5 ml 33 %-os alkoholos metilamin elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A csapadékot szűrjük, alkohollal mossuk és szárítjuk. Hozam: 0,85 g (58 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - karbamoil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol, op.: 171–173 °C.

50

55

## 54. példa

*3-Metiltio-5-(2-metil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol-hidroklorid*

60

1 g 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazolt (a 42. példa terméke) feloldunk 500 ml vízmentes éterben és hűtés közben 10 ml 10 %-os etanolos sósavat adunk hozzá. Kivált csapadékot szűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. 0,4 g sósavas sót kapunk, mely 206–207 °C-on olvad.

65

## triazol

17,5 g (0,14 mól) 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol, 14 g (0,18 mól) piridin és 150 ml dioxán elegyéhez 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten keverés közben 31,2 g (0,2 mól) 2 - metil - benzoilkloridnak 50 ml dioxánban készült oldatát csepegtetjük be 30 perc alatt. A reakcióelegyet fél órán át e hőmérsékleten, majd 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 600 ml vízbe öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Hozam: 32,8 g (98 %), op.: 154 - 6 °C (alkoholból).

## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű új, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, mely képletben

$R_1$  és  $R_2$  egyike hidrogénatom, másika  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, ahol  $R_3$  jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsoporthal, egy rövidszénláncú alkil- vagy alkanoiloxicsoporthal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluorometilcsoporttal vagy egy orto-helyzetű  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoporttal - melyben  $R_3$  jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport - helyettesített fenil-csoport, mimellett, ha  $R_1$   $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű,

Q jelentése  $-\text{SR}_4$  csoport, ahol

$R_4$  jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy

amennyiben  $R_2$  jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport,  $R_1$  jelentése csak 1 - (4 - metoxi - benzoil) - csoporttól eltérő lehet, továbbá amennyiben  $R_2$  jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti,  $R_1$  jelentése csak hidroxil- vagy olyan  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoporttól eltérő lehet, melyben  $R_3$  jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá, ha  $R_1$  hidrogénatom,  $R_2$  csak alkanoiloxi - benzoil - csoporttól eltérő lehet, *azzal jellemezve*, hogy

a) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol  $R_1$  jelentése  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, melyben  $R_3$  jelentése a fenti,  $R_2$  jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, valamely II általános képletű vegyületet - ahol Q jelentése a fenti - közömbös oldószerrel készített oldatában egy szerves savmegkötőszer jelenlétében vagy magában a szerves savmegkötőszer oldatában szobahőfok alatti hőmérsékleten valamely III általános képletű vegyülettel - ahol  $R_3$  jelentése a fenti és X jelentése halogénatom - reagáltatunk, majd kívánt esetben

azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából, ahol  $R_1$  jelentése hidrogénatom és  $R_2$  jelentése  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, melyben  $R_3$  hidroxifenil csoportot jelent vagy jelentése a fenti - kivéve az alkanoiloxi - fenil - csoportot -, és Q jelentése a fenti, valamely előző módon előállított I általános képletű vegyületet - ahol  $R_1$  jelentése  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, melyben  $R_3$  jelentése a tárgyi

kör szerinti,  $R_2$  jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti - ömlesztéssel vagy közömbös oldószerben való melegítéssel termikusan átrendezünk, miközben az  $R_3$  alkanoiloxi - fenil - csoport hidroxil - fenil - csoporttá alakul vagy

b) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol  $R_1$  jelentése hidrogénatom, Q jelentése a tárgyi körben megadott és  $R_2$  jelentése egy orto-helyzetű  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoport, melyben  $R_3$  jelentése a tárgyi körben megadott, valamely IV általános képletű vegyület - ahol Q jelentése a fenti - imidgyűrűjét 0 és 40 °C közötti hőmérsékleten egy  $R_3$  csoportot tartalmazó bázikus reagens jelenlétében felnyitjuk és kívánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott termékből savaddíciós sóit képzünk.

(Elsőbbsége: 1982. 09. 01.)

2. Eljárás az I általános képletű új, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, mely képletben

$R_1$  és  $R_2$  egyike hidrogénatom, másika  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, ahol  $R_3$  jelentése egy rövidszénláncú alkilcsoporttal helyettesített fenil-csoport, mimellett ha  $R_1$   $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű

Q jelentése  $-\text{SR}_4$  csoport, ahol

$R_4$  jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

azzal jellemezve, hogy

azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol  $R_1$  jelentése  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, melyben  $R_3$  jelentése a fenti,  $R_2$  jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, valamely II általános képletű vegyületet - ahol Q jelentése a fenti - közömbös oldószerrel készített oldatában egy szerves savmegkötőszer jelenlétében vagy magában a szerves savmegkötőszer oldatában szobahőfok alatti hőmérsékleten valamely III általános képletű vegyülettel - ahol  $R_3$  jelentése a fenti és X jelentése halogénatom - reagáltatunk, majd kívánt esetben

azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából, ahol  $R_1$  jelentése hidrogénatom,  $R_2$  jelentése  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, melyben  $R_3$  jelentése a fenti, és Q jelentése a fenti, valamely előző módon előállított I általános képletű vegyületet - ahol  $R_1$  jelentése  $-\text{COR}_3$  általános képletű csoport, melyben  $R_3$  jelentése a fenti,  $R_2$  jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti - ömlesztéssel vagy közömbös oldószerben való melegítéssel termikusan átrendezünk és kívánt esetben gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóit képzünk.

(Elsőbbsége: 1985. 01. 21.)

3. Eljárás antivirális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2. igénypont szerint előállított egy vagy több I általános képletű vegyületet - ahol  $R_1$ ,  $R_2$  és Q jelentése a 2. igénypontban megadott - vagy valamely gyógyászatilag elfogadható savval készült sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos oldó-, vívő-, hígító és /vagy egyéb segédanyagok felhasználásával gyógyszerre alakítunk.

(Elsőbbsége: 1985. 01. 21.)

4. Eljárás antivirális hatású gyógyszerkészítmények

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított egy vagy több általános képletű vegyületet – ahol  $R_1$ ,  $R_2$  és  $Q$  jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy valamely gyógyászatilag

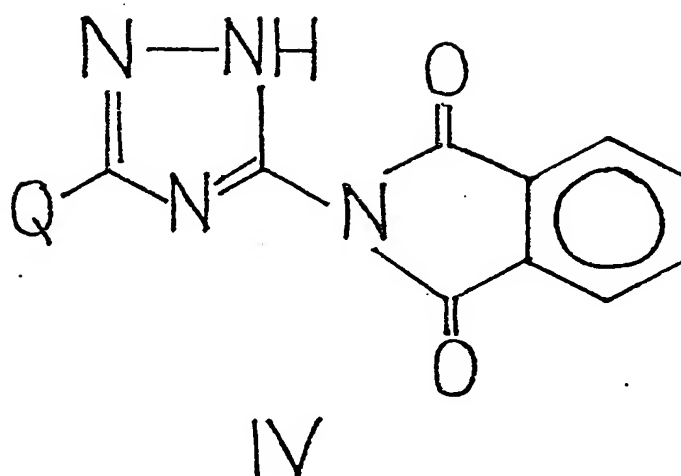
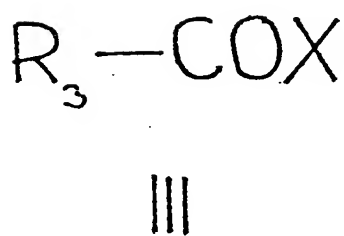
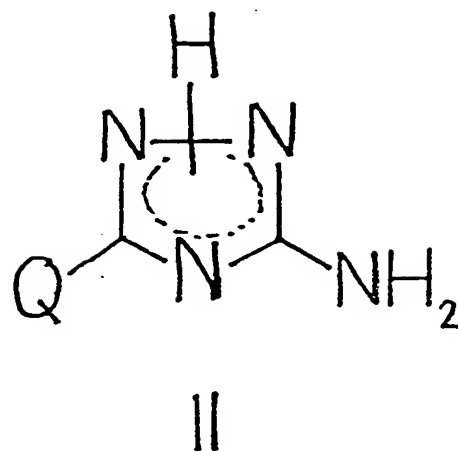
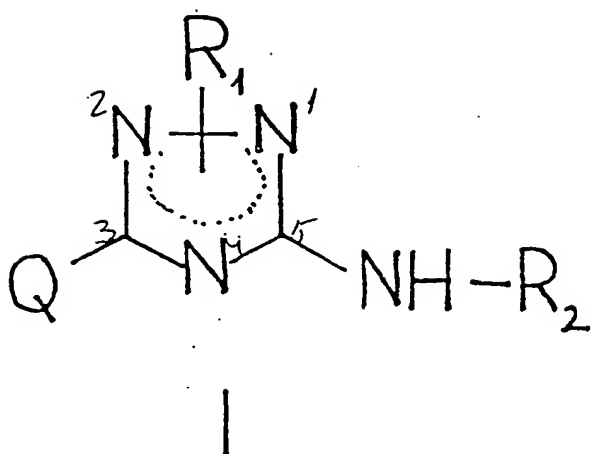
elfogadhatóval készült sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos oldó-, vivő-, hígító és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával gyógyszerre alakítunk. (Elsőbbsége: 1982. 09. 01.)

---

1 db rajz

---





Kiadja az Országos Találmányi Hivatal  
A kiadásért felel: Illmer Zoltán osztályvezető  
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet